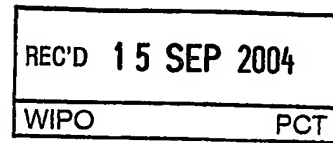


**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



MAGYAR KÖZTÁRSASÁG

ELSŐBBSÉGI TANÚSÍTVÁNY

Ügyszám: P0401269

A Magyar Szabadalmi Hivatal tanúsítja, hogy

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest,

Magyarországon

2004. 06. 23. napján 21922/04 iktatószám alatt,

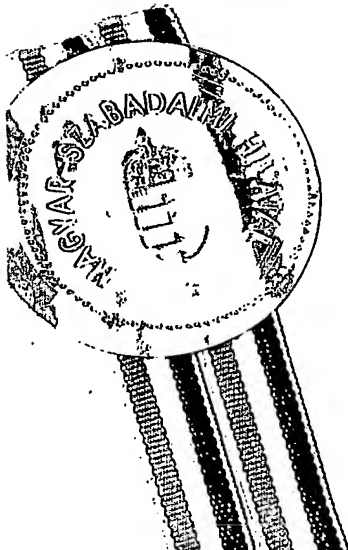
Eljárás véralvadásgátló hatóanyag amorf módosulatának előállítására

című találmányt jelentett be szabadalmazásra.

A bejelentés belső elsőbbsége: 2003.07.02.

Az idefűzött másolat a bejelentéssel egyidejűleg benyújtott melléklettel mindenben megegyezik.

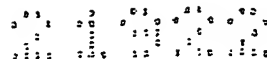
Budapest, 2004. év 08. hó 03. napján



Szabó Emilné
A kiadmány hitelélül: Szabó Emilné osztályvezető-helyettes

The Hungarian Patent Office certifies in this priority certificate that the said applicant(s) filed a patent application at the specified date under the indicated title, application number and registration number. The attached photocopy is a true copy of specification filed with the application.

70401269



ELSŐBBSÉGI PÉLDÁNY

2004-06-23

SZOLGÁLATI TALÁLMÁNY

ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt. Budapest

Feltalálók:

dr. Kótyay Nagy Péter	24 %	Vác
Dr. Simig Gyula	17 %	Budapest
dr. Barkóczy József	17 %	Budapest
Dr. Gregor Tamás	12,5 %	Csömör
Farkas Béla	9,5 %	Veszprém
Vereczkeyné dr. Donáth Györgyi	7 %	Budapest
Dr. Nagy Kálmán	6 %	Budapest
Dr. Körtvélyessy Gyuláné	3 %	Budapest
Szent-Királyi Zsuzsanna	4 %	Budapest

Bejelentés napja: 2004. 06. 23.

Belső elsőbbsége: 2003. 07. 02. (P0302029)

Találmányunk a clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] amorf módosulatának előállítására vonatkozik.

A S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4*H*-tieno[3,2-*c*]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát, - nemzetközi szabadnevén (INN) clopidogrel-hidrogénszulfát ismert – ismert vérlemezke aggregálódást gátló és antitrombikus hatású gyógyszer.

A clopidogrel-hidrogénszulfátot először az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertették. E szabadalomnak a HU 197 909 sz. magyar szabadalmi leírás felel meg. Ebben a szabadalomban a 182°C-os olvadásponttal és $[\alpha]_D^{20} = -51,61$ ($c=2,044\text{g}/100\text{ml}$, metanol) optikai forgatással jellemezték. A kristályformáról a szabadalomban nem tettek említést. A clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf módosulatait először a FR 98/07464 sz. francia szabadalomban írták le. A leírásban a polimorf 1. módosulatot mint monoklin kristályformát írták le, röntgendiffrakciós felvétellel és infravörös spektrummal jellemezték. A polimorf 1. olvadáspontja 184°C-os és optikai forgatása $[\alpha]_D^{20} = +55,1^\circ$ ($c=1,891/100\text{ml}$, metanol). Ennek alapján azt állítják, hogy az EP 281 459 sz. európai szabadalomban ismertetett termék a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata. A FR 98/07464 sz. francia szabadalom szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 2. olvadáspontja 176°C és ortorombos kristályszerkeztű.

A polimorf 1. kristályformájú módosulatot a fenti szabadalom szerint úgy állítják elő, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően az oldószer egy részét lepárolják, a maradékot 0-5°C közé hűtik, és szűréssel izolálják a terméket.

A polimorf 2. kristályformájú módosulatát úgy nyerték, hogy a polimorf 1. módosulat előállításánál képződött acetonos anyalúgot 40°C-os hőmérsékletnél hidegebb helyen tárolták 3-6 hónapon keresztül. A kivált kristályfrakció polimorf 2. módosulatnak bizonyult.

A polimorf 2. kristályformájú módosulat előállítását a fenti szabadalom szerint úgy is elvégezhetik, hogy a clopidogrel bázist acetonban oldják és beoltással, vagy beoltás nélkül ekvimoláris mennyiségű 80%-os kénsavat mérnek hozzá 20°C-on. Ezt követően két órán keresztül forralják a reakcióelegyet, majd az oldószer egy részének lepárlása után a maradékot -5°C-ra hűtik, és szűrik, vagy a beoltott elegyet 20°C-on kevertetik, és szűréssel izolálják a terméket.

A WO 02/059128 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint a clopidogrel-hidrogénszulfát polimorf 1. módosulata előállítható úgy is, hogy a clopidogrel bázist 0-5°C között háromszoros mennyiségű acetonban oldják, és koncentrált kénsavat mérnek az oldathoz, majd még egyszeres mennyiségű acetont adnak az elegyhez. 4 óra kevertetés után a polimorf 1. módosulatát izolálják, amelynek olvadáspontja 185°C.

A WO 03/051362 szabadalmi bejelentésben leírják, hogy a clopidogrel-hidrogénszulfát különböző oldószerekből kristályosítva, illetve oldatából bizonyos oldószerekkel kicsapva számos különböző kristályformává, illetve amorf módosulattá alakulhat.

Amorf clopidogrel-hidrogénszulfáthoz jutnak úgy, hogy a clopidogrel-hidrogénszulfátot metanolban, vagy etanolban oldják, az oldathoz dietilétert vagy metil-terc-butilétert adagolnak, aminek hatására a termék oldhatósága az elegyben lecsökken, és kiválik a clopidogrel-hidrogénszulfát az oldatból amorf módosulatként. Más esetben az alkoholos oldatot forrásban lévő toluolba adagolják, és ezt lehűtve jutnak az amorf termékhez. A leírásban szereplő toluolos eljárás hátránya az, hogy a toluol használatát – mint aromás oldószerét –

kerülni kell a gyógyszerek előállításánál, különösképpen az előállítás utolsó lépésében. A leírásban az is szerepel, hogy ha alkoholból, vagy acetontól választják le éter típusú oldószerrel a terméket, akkor a körülményektől függően amorf vagy polimorf 1. termékhez jutnak. A leírás szerint az amorf módosulat és a polimorf 1. módosulat keveréke is keletkezhet, az éter típusú oldószer jelenlétében pedig az amorf módosulat átalakulhat részben, vagy teljesen polimorf 1. módosulattá.

A WO 03/051362 nemzetközi szabadalmi bejelentésben ismertetett példák jól mutatják a clopidogrel-hidrogénszulfát erős kristályosodási hajlamát. Az 1. táblázatba foglalva az eredmények azt támasztják alá, hogy különböző oldószerekből leválasztva általában valamilyen kristályos polimorf képződik.

1. táblázat

Oldószer	Leválasztó szer	Polimorfia
Acetonitril	DEE	Polimorf 2.
metanol	DEE	Amorf
etanol	MTBE vagy DEE	Polimorf 1
metanol	MTBE vagy DEE	Polimorf 1
etanol	MTBE	Polimorf 1 + Amorf
metanol	DEE	Polimorf 1
2-butanol	MTBE	Polimorf 5

DEE: dietiléter

MTBE: metil-terc.-butiléter

További polimorf típusok is képződnek a 2. táblázat szerint, ha különböző oldószeres oldataiból párolják be a clopidogrel-hidrogénszulfátot, majd ezt követően egy, a clopidogrel-hidrogénszulfátot gyengén oldó, vagy nem oldó oldószerrel eldörzsölik:

Oldószer	Eldörzsöléshez használt oldószer	Polimorfia
1-butanol	DEE vagy MTBE	Polimorf 3
2-butanol	DEE vagy MTBE	Polimorf 5
1-propanol	MTBE	Polimorf 6
Aceton	-	Amorf

DEE: dietiléter

MTBE: metil-*terc.*-butil-éter

A leírásban nem szerepel azonban, hogy a 2. táblázatban szereplő oldószerekből történő bepárlás után, az éteres eldörzsölés előtt milyen polimorf módosulatban van jelen a clopidogrel-hidrogénszulfát.

Az acetonos oldat szárazra párlásával ugyan amorf termékhez jutnak, azonban ez ipari méretekben nehezen alkalmazható eljárás. Nem biztos azonban, hogy egy oldószeres eldörzsölés után amorf formában maradna a termék, hiszen a más módon előállított amorf termékek is átalakulnak például polimorf 1. módosulattá.

A fenti példák alapján látszik, hogy nem jósolható meg előre, hogy a clopidogrel-hidrogénszulfát a különböző oldószerekkel való kölcsönhatása alapján milyen polimorf módosulatként válik le, és a levált, vagy az oldószerből bepárolt termék milyen módosulattá alakul át. Az amorf termék szempontjából különösen jelentős, hogy át lehet alakítani polimorf 1. termékévé éteres eldörzsöléssel. Ugyanakkor más esetekben az éteres eldörzsölés más polimorf kialakuláshoz vezet a 2. táblázat szerint.

Napjainkban komoly igény merül fel a nagytisztaságú gyógyszerhatóanyagok előállítására. Erre ösztönöznek a szigorodó gyógyszer törzskönyvezési követelmények. A különböző módosulatok

oldódási tulajdonságai és biológiai elérhetősége jelentősen különbözhet. A WO 02/59087 sz. nemzetközi közrebocsátási irat szerint az atorvastatin kalcium só esetén, az amorf módosulatok oldhatósága és biológiai elérhetősége jobb, mint a morfológiailag egységes termékeké.

Az egyes módosulatoknak technológiai szempontból is eltérő tulajdonságaik lehetnek. Gazdasági szempontból mind a hatóanyag mind a készítmény gyártás során előnyt jelenthet az amorf módosulat használata.

Felvetődött az igény, olyan eljárás kidolgozására, amely alkalmas reprodukálható, egységes és stabil amorf (I) képletű S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát előállítására, amely megfelel a gyógyszerkészítményeknél felhasználható hatóanyaggal szemben támasztott követelményeknek. Olyan eljárás kidolgozását tűztük ki célul, amely az oldószerek szélesebb körének alkalmazását teszi lehetővé az amorf clopidogrel-hidrogénszulfát előállítására.

Találmányunk tárgya tehát eljárás az (I) képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát [S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát] előállítására úgy, hogy clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav A- vagy B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerral elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük.

Találmányunk alapja az a felismerés, hogy ha a clopidogrel-hidrogénszulfát sójának megfelelően kiválasztott oldószerben képzett oldatát meghatározott körülmények között, megfelelően kiválasztott

oldószerrel elegyítjük, majd megfelelően feldolgozzuk, akkor reprodukálható módon stabil és tiszta amorf clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulathoz jutunk.

Meglepő módon ugyanis azt találtuk, hogy ha clopidogrel-hidrogénszulfát oldószereként nem protikus, hanem az alifás nitrileket kivéve dipoláris-aprotikus oldószereket alkalmazunk A-típusú oldószerként, akkor nem különböző polimorfokat, hanem stabil amorf termékeket kapunk a lehető legkülönbözőbb oldódást csökkentő, B-típusú oldószerek hozzáadása esetén is.

Ismert ugyanis, hogy adott esetben a clopidogrel-hidrogénszulfát oldatának polaritását megváltoztatva különböző polimorf formák válnak le a használt oldószerektől függően, azonban meglepő, hogy találtunk olyan műszaki megoldást, amely több különböző oldószer típus használata esetén is lehetővé teszi az amorf módosulat reprodukálható előállítását.

Mindkét eljárás változat esetén az A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus vagy dipoláris aprotikus oldószert alkalmazunk. Kevésbé poláris aprotikus oldószeren előnyösen halogénezett oldószereket előnyösebben alifás halogénezett szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt értünk. Dipoláris aprotikus oldószereken előnyösen ketonokat, ketonként előnyösen rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont értünk.

B-típusú oldószerként aprotikus oldószert alkalmazunk. Aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alifás észtereket vagy szénhidrogéneket alkalmazunk. Éter típusú oldószeren előnyösen dietilétert, tetrahidrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben tetrahidrofuránt vagy diizopropilétert értünk. Észter típusú oldószerként

előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, legelőnyösebben etilacetátot alkalmazunk. Szénhidrogén típusú oldószerként előnyösen ciklohexánt, hexánt vagy heptánt alkalmazunk.

A találmány szerinti amorf módosulat ipari méretekben is kedvezően megvalósítható, jól reprodukálható eljárással állítható elő.

Az eljárás egyik nagy előnye, hogy a technika eddigi állásánál szélesebb körből lehet kiválasztani az adott technológiai sorhoz leginkább megfelelő oldószert, és a jelen eljárás szerint készült termék megbízhatóan amorf módosulatú lesz.

Példaként említjük, hogy diklórmétán alkalmazása „A” típusú oldószerként nagyon előnyös, mivel a szintézis rezolválási lépésében képződő kámforszulfonsavas só megbontásakor diklórmétánnal lehet extrahálni a felszabadított clopidogrel bázist, és az oldószer lecserélése nélkül juthatunk el az amorf clopidogrel-hidrogénszulfát termékhez, ami a technológiai időt és a vegyszerköltségeket is csökkenti.

A találmány szerinti eljárást az alábbi példákkal szemléltetjük anélkül, hogy az oltalmi kört a példákra korlátoznánk:

1. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítás:

32,2 g clopidogrel bázist 130 ml acetonban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 10-15°C-ra, majd hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 1000 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a

reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk.

Így 38 g (90,5%) címszerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

2. példa:

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása:

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, kevertetés közben az oldatot lehűtjük 0°C-ra, majd hozzáadunk 9,7 g 96%-os kénsavat. Ezt az elegyet hozzácsepegtetjük 850 ml diizopropiléterhez 0°C-on keverés közben 15-20 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán keresztül kevertetjük 0°C-on, szűrjük, 2x100 ml hideg diizopropiléterrel mossuk, szárítjuk. Így 37 g (88,1%) címszerinti terméket kapunk.

¹H-NMR (DMSO-d₆, i400): 7.88 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.64 (dd, J₁=1.8 Hz, J₁=7.9 Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

¹³C-NMR: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

3. Példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, majd nátrium-kloridos-jeges-vizes hűtés mellett hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. A kapott elegyet hozzácsepegtetjük 800 ml ciklohexánhoz 5-10°C-on keverés közben 5 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy

órán keresztül kevertetjük, majd szűrjük, az amorf terméket 2x100 ml hideg ciklohexánnal mossuk, majd szárítjuk. Így 38,9 g (92,8%) címszerinti terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , $i400$): 7.88 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_1=7.9$ Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

4. Példa

Clopidogrel-hidrogénszulfát amorf módosulat előállítása

32,2 g clopidogrel bázist 200 ml diklórmétánban oldunk, majd szobahőmérsékleten hozzáadunk 10,2 g 96%-os kénsavat. A kapott elegyet 0°C -on hozzácsepegtetjük 1000 ml etilacetáthoz keverés közben 5 perc alatt. Az adagolás után a reakcióelegyet még egy órán át kevertetjük, szűrjük, az amorf terméket 2x50 ml hideg etilacetáttal mossuk, majd szárítjuk. Így 34,37 g (82 %) címszerinti terméket kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , $i400$): 7.88 (d, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.64 (dd, $J_1=1.8$ Hz, $J_1=7.9$ Hz 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.57 (b, 1H), 4.20 (b, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.08 (b, 2H).

$^{13}\text{C-NMR}$: 167.65, 134.38, 132.07, 131.89, 130.74, 128.46, 125.67, 124.92, 65.77, 53.57, 50.27, 48.86, 22.61.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) képletű amorf clopidogrel-hidrogénszulfát [S-](+)-(2-chlorophenyl)-2-(6,7-dihydro-4H-pyrido[3,2-c]pyridin-5-yl)acetic acid methyl ester előállítására azzal jellemezve, hogy clopidogrel bázist valamely A-típusú oldószerben oldunk, kénsavat, vagy adott esetben a kénsav A- vagy B-típusú oldószerekkel képzett oldatát adjuk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot adott esetben valamely B-típusú oldószerrel elegyítjük, majd a keletkező anyagtömeget az anyalúgtól elkülönítjük.
2. Az 1. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy A-típusú oldószerként kevésbé poláris aprotikus vagy dipoláris aprotikus oldószert alkalmazunk.
3. A 2. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy kevésbé poláris aprotikus oldószerként előnyösen halogénezett oldószert, dipoláris aprotikus oldószerként előnyösen ketonokat alkalmazunk.
4. A 3. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy halogénezett oldószerként előnyösen klórozott alifás szénhidrogéneket, legelőnyösebben diklórmétánt, ketonként rövid szénláncú alifás ketonokat, legelőnyösebben acetont alkalmazunk.
5. A 1-4. igénypontok bármelyike szerint eljárás azzal jellemezve, hogy B-típusú oldószerként aprotikus oldószert alkalmazunk.
6. A 5. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy aprotikus oldószerként előnyösen éter típusú oldószereket, alifás észtereket vagy szénhidrogéneket alkalmazunk.

7. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy éter típusú oldószerként előnyösen dietilétert, tetrahydrofuránt, diizopropiléter, legelőnyösebben tetrahydrofuránt vagy diizopropilétert alkalmazunk.
8. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy észter típusú oldószerként előnyösen rövid szénláncú alifás észtereket, előnyösen etilacetátot alkalmazunk.
9. A 6. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy szénhidrogén típusú oldószerként előnyösen ciklohexánt, hexánt vagy heptánt alkalmazunk.
10. Az 1. igénypont szerinti eljárás azzal jellemezve, hogy clopidogrel bázist diklórmétánban oldunk, kénsavat adunk hozzá, majd az így kapott clopidogrel-hidrogénszulfátot tartalmazó oldatot ciklohexánnal elegyítjük, majd a keletkező anyag tömeget az anyalúgtól elkülönítjük.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.

(39)



[Handwritten signature]

Dr. Orbán István
vezérigazgató

[Handwritten signature]

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

[Handwritten signature]

P0401269

ELJÁRÁS VÉRALVADÁSGÁTLÓ HATÓANYAG AMORF
MÓDOSULATÁNAK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

A bejelentés napja: 2004.06.23.

Belső elsőbbsége: 2003. 07. 02. (P03 02029)

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás S-(+)-(2-klór-fenil)-2-(6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piridin-5-il)-ecetsav-metil-észter-hidrogénszulfát amorf módosulatának előállítására.

EGIS Gyógyszergyár Rt.

(39)

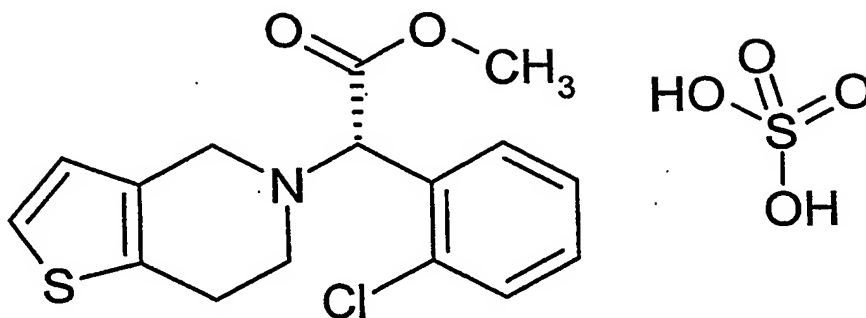


Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

EGIS Gyógyszergyár Rt., Budapest

1/1



I.

EGIS GYÓGYSZERGYÁR RT.



(39)

Dr. Orbán István
vezérigazgató

Dr. Blaskó Gábor
kutatási igazgató

4 k